

Een gerandomiseerd, dubbelblind, fase 3 onderzoek met parallelle groepen om de non-inferioriteit van de werkzaamheid aan te tonen en om de veiligheid van CT-P13 te bepalen in vergelijking met Remicade bij patiënten met actieve ziekte van Crohn

Gepubliceerd: 03-06-2014 Laatste bijgewerkt: 21-04-2024

Primaire doelstelling: • Aantonen dat CT P13 niet inferieur is aan Remicade in week 6 (dosis 3), wat betreft de werkzaamheid, bepaald aan de hand van het responspercentage op de index van ziekteactiviteit voor de ziekte van Crohn (Crohn's Disease...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Maagdarmselontstekingsaandoeningen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON41931

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

Celltrion CT-P13 3.4 CD

Aandoening

- Maagdarmselontstekingsaandoeningen

Synoniemen aandoening

actieve ziekte van Crohn, inflammatoire darmziekte

Betreft onderzoek met
Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: CELLTRION, Inc.

Overige ondersteuning: Sponsor/Farmaceut

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: CT-P13 3.4, Infliximab, ziekte van Crohn

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Primair eindpunt: De CDAI-70 respons wordt beoordeeld in week 6 om te bepalen of de patiënt een responder is. Een responder is gedefinieerd als een patiënt met een daling in de CDAI-score van 70 punten of meer ten opzichte van de baselinewaarde.

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire eindpunten: Secundaire eindpunten van werkzaamheid worden beoordeeld bij de screening, dag 0 (week 0), dag 42 (week 6), dag 98 (week 14), dag 210 (week 30), dag 378 (week 54), en het bezoek van einde van onderzoek, indien dit niet gebeurt in week 54. De volgende werkzaamheidparameters voor CT-P13 en Remicade worden bepaald als secundaire eindpunten:

- CDAI-70 respons
- Klinische remissie
- Korte vragenlijst voor inflammatoire darmziekte (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, SIBDQ)

Tertiaire eindpunten: Tertiaire eindpunten van werkzaamheid worden beoordeeld

bij de screening, dag 0 (week 0), dag 42 (week 6), dag 98 (week 14), dag 210 (week 30), dag 378 (week 54), en het bezoek van einde van onderzoek, indien dit niet gebeurt in week 54. De volgende werkzaamheidsparameters voor CT-P13 en Remicade worden bepaald als tertiaire eindpunten:

- CDAI-100 respons
- Steroïdenvrije remissie
- Aanhoudende steroïdenvrije remissie
- Tijd tot uitblijven van respons tot en met week 54 bij de responders van week 14
- Sluiting van fistels
- Calprotectine
- Mucosale genezing in week 54 bij patiënten met bevestigde mucosale ulceratie bij de baseline

Farmacokinetische beoordelingen: De tertiaire FK-analyses worden uitgevoerd op de FK-populatie tot week 54.

Tertiaire eindpunten voor FK:

De volgende FK-parameters voor CT-P13 en Remicade worden bepaald voor de FK-populatie als tertiaire eindpunten:

- C_{gem} Gemiddelde concentratie, geschat als $(C_{max} + C_{dal})/2$
- C_{dal} Dalconcentratie (onmiddellijk vóór de volgende toepassing)
- C_{max} Waargenomen maximale serumconcentratie
- Swing $(C_{max} - C_{dal})/C_{dal}$

- Graad van fluctuatie ($C_{max} - C_{dal}$)/ C_{gem}

Biomarkerbeoordelingen (optioneel): Voor patiënten die een afzonderlijk formulier voor geïnformeerde toestemming voor de biomarkerbeoordelingen ondertekenen, wordt een bloedstaal voor evaluatie van het genotype (NOD2, en/of alle nodige genotypes) afgenomen na randomisatie en vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel op dag 0, week 0. Er kunnen bijkomende genotyperingstests worden uitgevoerd indien dit nodig is vanuit een regulatorisch of medisch oogpunt.

Veiligheidsevaluaties: De veiligheidsanalyses worden uitgevoerd op de veiligheidspopulatie door presentatie van gegevens op de immunogeniciteitstests, immunoglobuline E-test, overgevoelighedsmonitoring via meten van vitale parameters (waaronder bloeddruk, hartslag en ademhalingsritme, en temperatuur), lichaamsgewicht, ECG's, tekenen en symptomen van TB gecontroleerd tijdens het hele verloop van het onderzoek, interferon- γ release assay, beoordeling van diabetes mellitus, beoordeling van congestief hartfalen, status van hepatitis B en C en HIV-1 en -2, bevindingen van lichamelijk onderzoek, AE's (inclusief ernstige AE's), infecties, infusie gerelateerde reacties, analyses in het klinisch laboratorium (inclusief sedimentatiesnelheid van erythrocyten en C-reef proteïne), zwangerschapstest, anti dubbel strengs-DNA-test, concomitante medicatie, en resultaten van colonoscopie.

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

CT-P13 (Remsima) is ontwikkeld als biosimilar van Remicade (infliximab). In fase 3 studies bij patiënten met reumatoïde arthritis en akyloserende spondylitis is aangetoond dat CT-P13 (Remsima) vergelijkbaar is t.o.v. behandeling met Remicade. De EMA heeft een marketing autorisatie vrijgegeven voor CT-P13 (Remsima) voor deze indicaties en ook voor ziekte van Crohn. De voorwaarde die aan de autorisatie werd gesteld was dat de ontbrekende data voor de ziekte van Crohn nog zouden worden geleverd. Dit onderzoek wordt uitgevoerd om die de ontbrekende data te leveren, en is opgezet om wat betreft de werkzaamheid te bepalen of CT P13 niet inferieur is aan Remicade in week 6 (dosis 3), en de langdurige werkzaamheid van CT P13 in vergelijking met Remicade tot week 54 bij patiënten met de ziekte van Crohn. Daarnaast zal de veiligheid en farmacokinetiek van CT P13 in vergelijking met Remicade worden gevalueerd. De uitkomst van het onderzoek zal bepalen of CT-P13 een betaalbaarder alternatief is voor Remicade bij de behandeling van patiënten met de ziekte van Crohn.

Doel van het onderzoek

Primaire doelstelling:

- Aantonen dat CT P13 niet inferieur is aan Remicade in week 6 (dosis 3), wat betreft de werkzaamheid, bepaald aan de hand van het responspercentage op de index van ziekteactiviteit voor de ziekte van Crohn (Crohn*s Disease Activity Index, CDAI)-70.

Secundaire doelstellingen:

- Het evalueren van de langdurige secundaire werkzaamheid van CT P13 in vergelijking met Remicade tot week 54.
- Het evalueren van de algemene veiligheid van CT P13 in vergelijking met Remicade tot week 54.

Tertiaire doelstellingen:

- Het evalueren van de langdurige tertiaire werkzaamheid van CT P13 in vergelijking met Remicade tot week 54.
- Het evalueren van de farmacokinetiek van CT P13 in vergelijking met Remicade tot week 54.

Onderzoeksopzet

Ongeveer 214 mannelijke of vrouwelijke patiënten met actieve ziekte van Crohn zullen random, in een verhouding 1:1:1:1, worden toegewezen aan een van de vier behandelingsgroepen in dit onderzoek; groep 1: CT-P13 gevolgd door CT-P13 in week 30, 2: Remicade gevolgd door CT-P13 in week 30, 3: Remicade gevolgd door Remicade in week 30, 4: CT-P13 gevolgd door Remicade in week 30. Ongeveer 107

patiënten zullen random worden toegewezen aan behandelingsgroepen met CT-P13, die bestaan uit 1 behandelingsgroep met ongeveer 53 patiënten die random worden toegewezen aan de voortzetting van CT-P13 in week 30, en een andere behandelingsgroep van ongeveer 54 patiënten die random worden toegewezen aan de overschakeling op Remicade in week 30. Ongeveer 107 patiënten zullen random worden toegewezen aan behandelingsgroepen met Remicade, die bestaan uit 1 behandelingsgroep met ongeveer 53 patiënten die random worden toegewezen aan de voortzetting van Remicade in week 30 en een andere behandelingsgroep van ongeveer 54 patiënten die random worden toegewezen aan de overschakeling op CT-P13 in week 30.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Patienten krijgen CT-P13 of Remicade toegediend, in een dose loading phase, bij de start van de studie, na 2 weken en na 6 weken. Vanaf week 14 is er een maintenance phase waarbij patiënten CT-P13 of Remicade krijgen toegediend op week 14,22,30,38,46 en 54.

Inschatting van belasting en risico

11 visites; 1 screening visite, 9 visites met toediening van studiemedicatie, 1 end-of study visite. Voor de visite waarbij studiemedicatie wordt toegediend moet de patient 5-6 uur in het ziekenhuis verblijven.

6x een 7 daagse vragenlijst invullen van 3 korte vragen

1x medische achtergrond

11x lichamelijk onderzoek

11x vitale functies

11x bloedafname, in totaal 260ml per patient (196 ml voor veiligheidsanalyse; 10 ml voor immunogeniciteitstesten, 54 ml voor farmacokinetiek).

11x urineonderzoek

6x fecesonderzoek

11x zwangerschapsonderzoek (2x serum, 9x urine)

4x ECG

1x thorax rontgenfoto (posterior-anterior en lateraal)

6x Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (SIBDQ)

1-2x colonoscopie

De bovenstaande handelingen gelden bij het volledig doorlopen van de studie door de proefpersoon.

Mannelijke proefpersonen en vrouwelijke proefpersonen die kinderen kunnen verwekken, en de partner van de proefpersoon moeten protocolspecifieke anticonceptiemethoden gebruiken tot en met 6 maanden na inname van laatste studiemedicatie.

De meest voorkomende bijwerkingen en ongemakken die voor CT-P13/Remicade zijn

gemeld, zijn buikpijn, misselijkheid, infecties van bovenste luchtwegen zoals sinusitis, infusiegerelateerde reacties, virale infecties zoals herpes en influenza, hoofdpijn, pijn. Daarnaast kunnen proefpersonen ongemak ervaren door onderzoeksprocedures.

Contactpersonen

Publiek

CELLTRION, Inc.

Songdo-dong 13-6
Yeonsu-gu, Incheon 406-840
KR

Wetenschappelijk

CELLTRION, Inc.

Songdo-dong 13-6
Yeonsu-gu, Incheon 406-840
KR

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

1. De patiënten zijn mannen of vrouwen, in de leeftijd van 18 tot en met 75 jaar oud.

2. De patiënt lijdt aan de ziekte van Crohn met een duur van ten minste 12 weken en met een score op de CDAI tussen 220 en 450 punten en tenminste 12 weken ziekteduur vóór de randomisatie.

3. De patiënt werd behandeld voor actieve ziekte van Crohn maar heeft geen respons vertoond ondanks een volledige en adequate behandelingskuur met een corticosteroïd en/of een immunosuppressivum; of de patiënt verdraagt deze behandelingen niet of heeft medische contra-indicaties voor deze behandelingen. Patiënten die de volgende behandelingen krijgen komen in aanmerking:

- 5-aminosalicylaten of antibiotica (indien de dosis constant is gebleven gedurende de laatste 4 weken vóór randomisatie)
- Corticosteroïden (prednison, prednisolon, of budesonid) aan het equivalent van 30 mg per dag prednison of minder (stabiele dosis gedurende 2 weken vóór randomisatie)
- Azathioprine (stabiele dosis gedurende 8 weken vóór randomisatie)
- 6-mercaptopurine (6-MP) (stabiele dosis gedurende 8 weken vóór randomisatie)
- Methotrexaat (MTX) (stabiele dosis gedurende 6 weken vóór randomisatie)

4. De patiënt heeft een adequate nier- en leverfunctie bij de screening, gedefinieerd volgens de volgende resultaten van klinische chemie:

- Serum creatinine $< 1,5 \times$ bovenste grens van normaal (upper limit of normal, ULN) of een geschatte creatinineklaring > 50 ml/min (volgens de Cockcroft-Gault formule)
- Serum alanine aminotransferase $< 2,5 \times$ ULN
- Serum aspartaat aminotransferase $< 2,5 \times$ ULN
- Totaal bilirubine in serum $< 2 \times$ ULN

5. De patiënt heeft de volgende resultaten op het hematologische laboratoriumonderzoek bij de screening:

- Hemoglobine $\geq 8,5$ g/dl
- Aantal witte bloedcellen $\geq 3,5 \times 10^3$ cellen/ μ l (SI [Système International d'Unités] eenheden: $\geq 3,5 \times 10^9$ cellen/l)
- Aantal neutrofielen $\geq 1,5 \times 10^3$ cellen/ μ l (SI eenheden: $\geq 1,5 \times 10^9$ cellen/l)
- Aantal bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^3$ cellen/ μ l (SI eenheden: $\geq 100 \times 10^9$ cellen/l)

6. De patiënt is in staat om de aard en het doel van het onderzoek volledig te begrijpen, inclusief de mogelijke risico's en bijwerkingen, en is in staat om medewerking te verlenen aan de onderzoeker en de vereisten van het hele onderzoek na te leven.

7. De patiënt (of de wettelijke voogd, indien van toepassing) is geïnformeerd over de aard en het doel van het onderzoek, inclusief eventuele risico's en bijwerkingen, heeft voldoende tijd en de gelegenheid gekregen om deze informatie te lezen en te begrijpen, en heeft het schriftelijke formulier voor geïnformeerde toestemming ondertekend en gedateerd vóór opname in het onderzoek.

8. Voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten, gaat de patiënt en zijn of haar vruchtbare partner akkoord om 2 van de volgende medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken tijdens het verloop van het onderzoek en gedurende 6 maanden na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel (uitgezonderd niet-vruchtbare vrouwen en gesteriliseerde mannen):

- Barrière anticonceptiemiddelen (mannencondoom, vrouwencondoom, of pessarium met zaaddodende gel)
- Hormonale anticonceptiva (implantaten, injecteerbare, gecombineerde orale anticonceptiva, transdermale pleisters, of anticonceptieringen)
- Intra-uterien middel (spiraaltje)

Mannelijke en vrouwelijke patiënten en hun partners die chirurgisch gesteriliseerd zijn gedurende minder dan 6 maanden vóór de datum van geïnformeerde toestemming, moeten akkoord gaan om 2 medisch aanvaardbare anticonceptiemethoden te gebruiken. Menopauzale vrouwen moet hun laatste menstruatie meer dan 12 maanden vóór de datum van de geïnformeerde toestemming hebben gehad, om als niet-vruchtbaar te worden beschouwd.

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

1. Patiënten die eerder reeds een biologisch middel hebben gekregen als behandeling voor de ziekte van Crohn en/of een TNFa inhibitor voor de behandeling van andere ziekten.
2. Patiënten die allergisch zijn voor een van de hulpstoffen van infliximab, andere muriene en/of humane eiwitten, of patiënten die overgevoelig zijn voor immunoglobulineproducten.
3. Patiënten met momenteel of in het verleden een chronische infectie met hepatitis B, hepatitis C, of infectie met humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-1 of -2, of die een positief resultaat hebben op de screeningtest voor deze infecties.
4. Patiënten met een acute infectie waarvoor orale antibiotica nodig zijn binnen 2 weken vóór de randomisatie, een andere ernstige infectie binnen 6 maanden vóór randomisatie, of een voorgeschiedenis van recidiverende herpes zoster of andere chronische of recidiverende infectie binnen 6 weken vóór randomisatie.
5. Patiënten met een voorgeschiedenis van tuberculose (TB) of een huidige diagnose van TB of andere granulomateuze infecties, of een andere ernstige of chronische infectie (zoals sepsis, een abces of opportunistische infectie, of een invasieve schimmelinfectie zoals histoplasmose), of een diagnose in het verleden zonder voldoende documentatie van volledig herstel na behandeling.
6. Patiënten die recentelijk werden blootgesteld aan personen met actieve TB, of patiënten die een positief resultaat hebben op de screeningtest voor latente TB (gedefinieerd als een positief resultaat voor interferon- γ release assay [IGRA] met een negatief resultaat op een röntgenonderzoek van de borst). Patiënten met voldoende documentatie van profylaxe of volledig herstel na behandeling voor TB kunnen, op basis van de lokale richtlijnen, worden ingeschreven.
Indien het resultaat van het IGRA onbepaald is bij de screening, is 1 herstest mogelijk tijdens de screeningperiode. Indien het resultaat van het herhaalde IGRA opnieuw onbepaald is, moet de patiënt van het onderzoek worden uitgesloten. Indien het resultaat van het herhaalde IGRA negatief is, kan de patiënt in het onderzoek worden geïnccludeerd.
Patiënten met een positief resultaat op het IGRA bij de eerste of bij de herhaalde test met een negatief resultaat op het röntgenonderzoek van de borst. Tijdens de screening kunnen patiënten met een positief resultaat voor IGRA en een negatief resultaat op het röntgenonderzoek van de borst, die ten minste de eerste 30 dagen van de landspecifieke TB-behandeling hebben gekregen en van plan zijn om de hele kuur van deze behandeling te voltooien, worden ingeschreven.
7. Patiënten die een van de volgende gelijktijdige geneesmiddelen of behandelingen krijgen: (zie protocol sectie 3.3.2 voor gedetailleerde lijst (update en uitgebreid in V2.2))
 - Alkylerende middelen binnen 12 maanden vóór randomisatie

- Levend of levend-verzwakt vaccin binnen 8 weken vóór randomisatie
- Een biologisch middel voor de behandeling van de ziekte van Crohn
- Buikoperatie binnen 6 maanden vóór randomisatie
- Meer dan 3 dunne darm operaties vóór randomisatie
- Subtotale en totale colectomie vóór randomisatie
- Een geplande buikoperatie voor de ziekte van Crohn op het tijdstip van de randomisatie en/of tijdens de onderzoeksperiode

8. Patiënten met een medische aandoening inclusief één of meer van de volgende:

- Geclassificeerd als obees (lichaamsmassa-index ≥ 30 kg/m²)
 - Diabetes mellitus tenzij op een stabiel dosisregime gedurende ten minste 4 weken vóór de randomisatie
 - Ongecontroleerde hypertensie (gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥ 160 mmHg of diastolische bloeddruk ≥ 100 mmHg)
 - Actieve entero-vesicale, entero-retroperitoneale, entero-cutane, en entero-vaginale fistels binnen 6 maanden vóór de screening. Entero-enterale fistels zonder klinisch belangrijke symptomen volgens het oordeel van de onderzoeker en anale fistels zonder drainageproblemen, zijn toegelaten
 - Voorgeschiedenis van kortedarmsyndroom
 - Stome (bijvoorbeeld ileostoma of colostoma) binnen 6 maanden voor randomisatie.
 - Voorgeschiedenis van een maligniteit binnen 5 jaar vóór randomisatie met uitzondering van volledig operatief verwijderd en genezen plaveiselcelcarcinoom van de baarmoederhals in situ, basaalcelcarcinoom van de huid, of plaveiselcelcarcinoom van de huid
 - Voorgeschiedenis van lymfoom of lymfoproliferatieve ziekte of beenmerghyperplasie
 - Hartfalen van klasse III of IV volgens de New York Heart Association, ernstige ongecontroleerde hartziekte (onstabiele angina, aritmieën, klinisch belangrijke afwijkingen op het elektrocardiogram [ECG]), of myocardinfarct binnen 6 maanden vóór randomisatie
 - Voorgeschiedenis van orgaantransplantatie, inclusief hoornvliestransplantatie
 - Een ongecontroleerde, klinisch belangrijke ademhalingsziekte (volgens het oordeel van de onderzoeker), inclusief, zonder beperking, chronische obstructieve longziekte, astma, bronchiëctasie, of borstvliesuitstroming
 - Eerdere diagnose of symptomen die wijzen op demyeliniserende aandoeningen, inclusief multipale sclerose en syndroom van Guillain-Barré
 - Aandoeningen die het zenuwstelsel in aanzienlijke mate aantasten (d.w.z. neuropathische aandoeningen of schade aan het zenuwstelsel)
 - Een andere ernstige acute of chronische medische of psychiatrische aandoening, die het risico dat gepaard gaat met deelname aan het onderzoek of toediening van het onderzoeksproduct kan verhogen, of die de interpretatie van de resultaten kan verstoren
9. Patiënten met huidig of een voorgeschiedenis van drugs- of alcoholmisbruik.
10. Patiënten die behandeld werden met een ander experimenteel hulpmiddel of medisch product binnen 4 weken vóór randomisatie of 5 halfwaardetijden, afhankelijk van wat het langst duurt.
11. Vrouwelijke patiënten die momenteel zwanger zijn, borstvoeding geven, of van plan zijn zwanger te worden of borstvoeding te geven binnen 6 maanden na de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel.
12. Patiënten die, naar het oordeel van hun huisarts of de onderzoeker, niet aan het onderzoek zouden mogen deelnemen.

Onderzoeksopzet

Opzet

Fase onderzoek:	3
Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Cross-over
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blinding:	Dubbelblind
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Behandeling / therapie

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	17-06-2015
Aantal proefpersonen:	13
Type:	Werkelijke startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	CT-P13
Generieke naam:	Infliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering
Soort:	Geneesmiddel
Merknaam:	Remicade
Generieke naam:	Infliximab
Registratie:	Geregistreerd voor de te bestuderen indicatie/dosering

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-06-2014
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	06-08-2014
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	23-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	26-09-2014
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	04-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	18-05-2015
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO	
Datum:	10-05-2016
Soort:	Amendement
Toetsingscommissie:	METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register

EudraCT

ClinicalTrials.gov

CCMO

ID

EUCTR2013-004497-10-NL

NCT02096861

NL49297.028.14